

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



(74) **Anwalt: FRICK, Gerhard;** (Nke) Harthausener Strasse 18, 85630 Grasbrunn (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** CA, CN, JP, RU, SG, US.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten*

---

Bläschen aggregiert sind, die sodann durch eine zusätzliche Massnahme mittels Ultraschall zur Abgabe der Medikamente an die Zellmembranen veranlasst werden. Gelöst ist diese Aufgabe im wesentlichen dadurch, dass in zwei getrennten Schritten zum einen präformierte Gasblasen, die von aussen und oder innen mit der gewünschten Wirksubstanz in innigem Kontakt stehen, in die Zielregion eingebracht werden und dass in einem zweiten Schritt anschliessend von aussen durch einen Ultraschallgeber ein Kavitationsprozess ausgelöst wird.

## **Verfahren und Vorrichtung zur ultraschallgestützten transmembranen Medikamentenapplikation in vivo**

### **5 Aufgabenstellung**

Zur lokal extern steuerbaren Verabreichung von Medikamenten unmittelbar in lebende Zellen, Zellcluster und damit Gewebe sollen ein Verfahren und eine Vorrichtung entwickelt werden, mit denen es  
10 möglich ist, zunächst durch eine getrennte Injektion die zu verabreichenden Medikamente derart in den Körper zu bringen, dass sie wahlweise an- oder innerhalb kleiner Vesikel bzw. Bläschen aggregiert sind, die sodann durch eine zusätzliche Maßnahme mittels  
15 Ultraschall zur Abgabe der Medikamente an die Zellmembranen veranlasst werden.

### **Stand der Technik**

Es sind aus der Literatur erste Ansätze bekannt, mittels Stoßwellen  
20 Kavitationseffekte zu erzeugen der Gestalt, dass die dabei entstehenden Kavitationsblasen in der Gegenwart von Zellmembranen kollabieren und durch die dabei entstehenden mechanischen Zug- und Druckspannungen die Zellmembranen zur Aufnahme des in dem Umgebungsfluid enthaltenen Medikaments veranlassen. Diese  
25 Technologien sind bisher jedoch ausschließlich im Laborexperiment erprobt und sind für interkorporale Anwendung durch die dafür notwendigen Stoßwellensysteme relativ teuer.

### **Erfindungsgemäße Lösung**

30 Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass es möglich ist, durch Verabreichung eines Ultraschallkontrastmittels, das in der Form kleiner Bläschen sich im Gefäßsystem mit dem Blutstrom ausbreitet, bei geeigneter Konzentration zu erreichen, dass nach der Passage des  
35 Ultraschallkontrastmittels ein Teil der das Kontrastmittel darstellenden Blasen an den Gefäßwänden anhaftet. Weiterhin hat sich völlig überraschend gezeigt, dass es möglich ist, diese so anhaftenden Blasen durch ein extrakorporal appliziertes bildgebendes Ultraschallsystem zum Kollabieren zu bringen, so dass die durch diesen  
40 Blasenkollaps entstehenden Mikroströmungen Zug- und Druckspannungen auf die Zellmembran ausüben, die zu einer forcierten Diffusion der an den Blasen anhaftenden oder in den Blasen enthaltenen biologischen Substanzen in die Zielzellen beziehungsweise in den Zielgewebeverband führen. Des weiteren erlaubt die durch die  
45 Anwesenheit der kleinen Bläschen lokal herabgesetzte Kavitationsschwelle die Erzeugung weiterer Mikrokavitation in unmittelbarer Nähe der Gefäßwände, welche die Diffusion der pharmakologischen beziehungsweise biologischen Wirkstoffe in die Zielzellen beziehungsweise in den Zielgewebeverband verstärkt.

In Weiterführung des Erfindungsgedankens wird der bildgebende Ultraschallkopf ergänzt um ein in Amplitude und Frequenz variierbaren Schallwandler, der aufgrund seiner dem Blasendurchmesser  
5 angepassten Schallfrequenz und Amplitude zu einer forcierten Kavitationsbildung beiträgt oder aber die Frequenz und der Amplitudenbereich des bildgebenden Schallwandlers wird so gewählt, dass er diese Wirkung ausüben kann. Der Vorgang wird sodann unter bildgebender Kontrolle durch den Ultraschallkopf beobachtet und  
10 gesteuert.

In den Figur 1 sind der prinzipielle Aufbau und die Vorgehensweise der erfindungswesentlichen Merkmale dargestellt.

15 In einem Gewebebereich 1 befindet sich das Gefäß 2 mit der Gefäßwand 3, in welches das Kontrastmittel 4, das aus kleinen Bläschen 5 und dem an ihnen anhaftenden beziehungsweise in ihnen enthaltenden pharmakologischen oder biologischen Wirkstoffen besteht, verabreicht wird. Nach der Passage des Kontrastmittels 4  
20 haftet ein Teil 6 der Blasen 5 mit dem Wirkstoff an der Gefäßwand 3. Das Ultraschallhandstück 7 erlaubt nun mit Hilfe des bildgebenden Ultraschallfeldes 8 die Kontrolle des Vorgangs. Weiterhin erzeugt das Handstück 7 das therapeutische Ultraschallfeld 8, das die Kollabierung der Bläschen 6 auslöst und in dem Bereich, in dem die  
25 Kavitationsschwelle durch die an der Gefäßwand anhaftenden Bläschen 6 herabgesetzt ist, vermehrte Mikrokavitation induziert. Die beim Kollabieren sowohl der applizierten Blasen 6 des Kontrastmittels, als auch der induzierten Kavitationsblasen auftretenden Kräfte wirken auf das angrenzende Gewebe und die Zellmembrane und forcieren die  
30 Diffusion der pharmakologischen beziehungsweise biologischen Wirkstoffe.

**Patentansprüche**

1. Verfahren und Vorrichtung zur Erzeugung von  
Kavitationsprozessen an Gewebe- und Zellmembranen, dadurch  
gekennzeichnet,  
5 dass in zwei getrennten Schritten zum einen präformierte  
Gasblasen, die von außen und/oder innen mit der  
gewünschten Wirksubstanz in innigem Kontakt stehen, in  
10 die Zielregion eingebracht werden und dass in einem  
zweiten Schritt anschließend von außen durch einen  
Ultraschallgeber der Kavitationsprozess ausgelöst wird.
2. Verfahren und Vorrichtung nach 1 dadurch gekennzeichnet,  
15 dass ein Ultraschallkontrastmittel nach dem Stand der Technik  
als Träger der Wirksubstanz benutzt wird.
3. Verfahren und Vorrichtung nach 1 bis 2 dadurch gekennzeichnet,  
20 dass zum Auslösen des Kavitationsprozesses ein  
Ultraschallscanner nach dem Stand der Technik benutzt  
wird.
4. Verfahren und Vorrichtung nach 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet,  
25 dass der Ultraschallscanner mit einem zusätzlichen  
Ultraschallhaarscangeber versehen ist, der in seinen Parametern  
auf die Kollabierung der Gasblasen und Induzierung von  
30 Kavitation abgestimmt ist.
5. Verfahren und Vorrichtung nach 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet,  
35 dass der Ultraschallscanner in seinem Parameterbereich so  
gewählt ist, das er sich sowohl für die Bildgebung, als auch für  
die Kollabierung der Gasblasen und Induzierung von Kavitation  
eignet.

Fig. 1

